

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-081976  
(43)Date of publication of application : 19.03.2003

---

(51)Int.Cl. C07D487/10  
B01J 31/02  
C07C 22/04  
C07C249/02  
C07C251/24  
C07K 1/113  
// C07B 53/00  
C07B 61/00  
C07M 7:00

---

(21)Application number : 2001-301866 (71)Applicant : NAGASE & CO LTD  
(22)Date of filing : 28.09.2001 (72)Inventor : MARUOKA KEIJI

---

(30)Priority  
Priority number : 2001201206 Priority date : 02.07.2001 Priority country : JP

---

## (54) CHIRAL PHASE TRANSFER CATALYST AND METHOD FOR MANUFACTURING ASYMMETRIC PEPTIDE USING THE SAME

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a new optically active quaternary ammonium salt having axial asymmetry, especially a spiro compound which is useful as a phase transfer catalyst for synthesizing an optically active amino acid regardless of a natural compound or a non-natural compound, by introducing a group such as an alkyl, an aralkyl or a heteroalkyl to the carbon atom at the alpha position of the amino acid, and to provide a method for manufacturing an oligopeptide with which group such as an alkyl, an aralkyl or a heteroalkyl is introduced stereoselectively to the carbon atom at the alpha position in the N-terminal amino group of the oligopeptide by using the catalyst.

**SOLUTION:** The compound is obtained by reacting a halogenized compound expressed by a specified formula with 3,5-dihydro-4H-[2,1-c:1',2'-e]azepine. The method for manufacturing an oligopeptide in which the compound is used as the phase transfer catalyst.

---

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

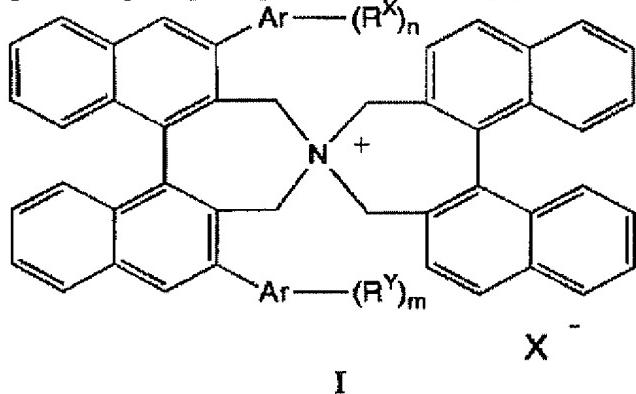
JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] N-spiro quarternary-ammonium-salt compound expressed with Formula I: [Formula 1]



here -- n and m -- respectively -- independently -- one or more integers -- it is --; -- RX and RY When either n or m is two or more, respectively, independently The straight chain of C1-C8, or the alkyl group of branched chain, The alkoxy group of the straight chain of C1-C8, or branched chain, the straight chain of C2-C8, or the alkenyl radical of branched chain, [ whether they are the alkynyl group of the straight chain of C2-C8, or branched chain, or a halogen atom, and ] Or one or more straight chains of C1-C8 or the alkyl group of branched chain, The alkoxy group of the straight chain of C1-C8, or branched chain, the straight chain of C2-C8, or the alkenyl radical of branched chain, They are the alkynyl group of the straight chain of C2-C8, or branched chain, or the aryl group which may be permuted by the halogen atom. When both n and m are 1, and one or more straight chains of C1-C8 or the alkyl group of branched chain, The alkoxy group of the straight chain of C1-C8, or branched chain, the straight chain of C2-C8, or the alkenyl radical of branched chain, It is the alkynyl group of the straight chain of C2-C8, or branched chain, or the aryl group which may be permuted by the halogen atom.; Ar is an aryl group, and; and X are halogen atoms.

[Claim 2] The compound according to claim 1 Ar-(RX) n and whose Ar-(RY) m are the same radicals.

[Claim 3] The compound according to claim 2 whose Ar is a phenyl group.

[Claim 4] The compound according to claim 3 which both n and m are 2, and is the alkyl group of C1-C8 to which RX and RY may branch.

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

## [Detailed Description of the Invention]

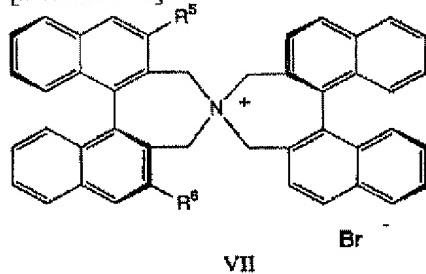
[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the intermediate product for manufacturing the new molecular entity and this compound of optical activity quarternary ammonium salt which have phase transfer catalysis, especially axial dissymmetry in a detail, and the manufacture approach of the dissymmetry oligopeptide using the phase transfer catalysis concerned more about the manufacture approach of a dissymmetry peptide of having used chiral phase transfer catalysis and it.

[0002]

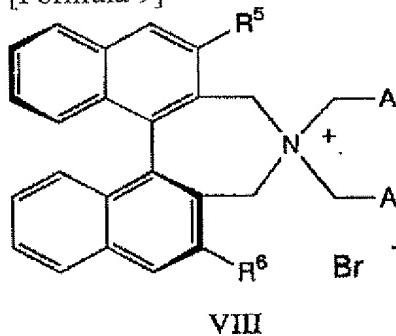
[Description of the Prior Art] About the compound about the optical activity quarternary ammonium salt which has axial dissymmetry, many compounds compounded by the artificer of the invention in this application are clarified. For example, the formula VII [0003]

[Formula 8]



[0004] They are the compound expressed with (here, both R5 and R6 are a hydrogen atom, phenyl, beta-naphthyl or 3 and 4, and 5-trifluoro phenyl), and formula VIII: [0005].

[Formula 9]



[0006] The compound expressed with (here, both R5 and R6 are hydrogen atoms, and both A is a phenyl group or alpha-naphthyl group) is indicated in J.Am.Chem.Soc., 121 volumes, No. 27, 6519 pages, 1999 and said 122 volumes, No. 21, 5228 pages, and 2000. And it does not ask that these compounds are

nature or non-nature, but functioning effectively as phase transfer catalysis which compounds the alpha-amino acid stereoselectively is also indicated.

[0007] About peptide synthesis, it is independent in a condensing agent, for example, dicyclohexylcarbodiimide, a diisopropyl carbodiimide, an N-ethyl-N'-3-dimethylaminopropyl carbodiimide, etc. about the amino acid protected in the amino group, and the amino acid protected in the carboxyl group, or using together additives, such as N-hydroxysuccinimide and 1-hydroxy benzotriazol, and making them react is performed.

[0008]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]



(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-81976

(P 2003-81976 A)

(43) 公開日 平成15年3月19日 (2003. 3. 19)

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	マークコード (参考)
C07D487/10		C07D487/10	4C050
B01J 31/02	102	B01J 31/02	Z 4G069
C07C 22/04		C07C 22/04	4H006
249/02		249/02	4H039
251/24		251/24	4H045

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全18頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-301866 (P 2001-301866)
(22) 出願日	平成13年9月28日 (2001. 9. 28)
(31) 優先権主張番号	特願2001-201206 (P2001-201206)
(32) 優先日	平成13年7月2日 (2001. 7. 2)
(33) 優先権主張国	日本 (JP)

(71) 出願人	000214272 長瀬産業株式会社 大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号
(72) 発明者	丸岡 啓二 京都府京都市左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科化学専攻 有機合成化学研究室内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キラル相間移動触媒およびそれを用いた不斉ペプチドの製造方法

## (57) 【要約】

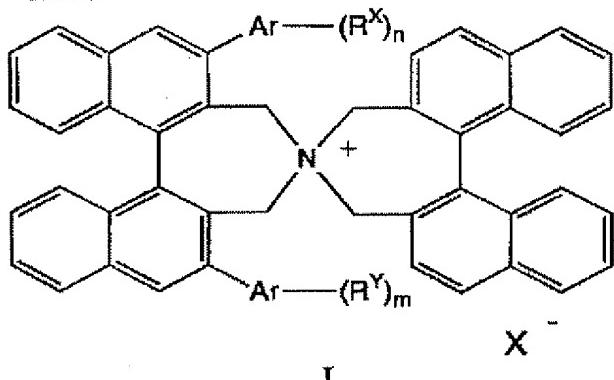
【課題】 軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩の新規化合物、特にスピロ型の化合物であって、相間移動触媒として、アミノ酸の $\alpha$ 位の炭素素原子にアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル等の基を導入して天然または非天然であることを問わず、光学活性なアミノ酸の合成に有効な、化合物を提供し、かつ当該触媒を使用したオリゴペプチドのN-末端アミノ酸単位における $\alpha$ 位の炭素原子にアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル等の基を立体選択的に導入したオリゴペプチドの製造方法を提供すること。

【解決手段】 特定の構造式で表されるハロゲン化化合物と3, 5-ジヒドロ-4H-[2, 1-c: 1'-e]アゼピンとを反応させることにより目的化合物が提供される。更に当該化合物を相間移動触媒として使用したオリゴペプチドの製造方法が提供される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iで表される、N-スピロ4級アンモニウム塩化合物：

【化1】



I

ここで、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数であり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、nまたはmのいずれかが2以上である場合、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子であるか、あるいは、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、そしてnおよびmの両方が1である場合、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；Arはアリール基であり；そしてXはハロゲン原子である。

【請求項2】 Ar-(R<sup>X</sup>)<sub>n</sub>およびAr-(R<sup>Y</sup>)<sub>m</sub>が同一の基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Arがフェニル基である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 nおよびmがともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が分岐していても良いC1～C8のアルキル基である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 前記分岐していても良いC1～C8のアルキル基がt-ブチル基であり、そしてArにおける置換位置が3位および5位である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 nおよびmがともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が、2つの分岐していても良いC1～C8のアルキル基で置換されたフェニル基である、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】 R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が、3位と5位とがt-

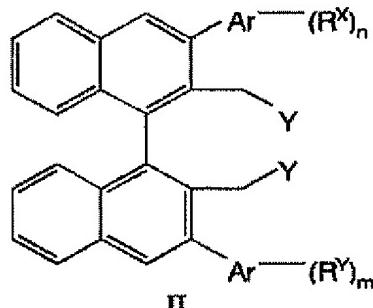
ブチル基に置換されたフェニル基であり、そしてArにおける置換位置が3位および5位である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】 Xが臭素原子である、請求項1から7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】 ピナフチル部分の立体配置がともにS,S配置である、請求項1から8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】 式IIで表される、ハロゲン化化合物：

【化2】



II

ここで、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数であり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、nまたはmのいずれかが2以上である場合、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子であるか、あるいは、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、そしてnおよびmの両方が1である場合、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；Arはアリール基であり；そしてXはハロゲン原子である。

【請求項11】 Ar-(R<sup>X</sup>)<sub>n</sub>およびAr-(R<sup>Y</sup>)<sub>m</sub>が同一の基である、請求項10に記載のハロゲン化化合物。

【請求項12】 Arがフェニル基である、請求項11に記載のハロゲン化化合物。

【請求項13】 nおよびmがともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が分岐していても良いC1～C8のアルキル基である、請求項12記載のハロゲン化化合物。

【請求項14】 前記分岐していても良いC1～C8のアルキル基がt-ブチル基であり、そしてArにおける

置換位置が3位および5位である、請求項13に記載のハロゲン化化合物。

【請求項15】 nおよびmがともに2であり、かつR<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が、2つの分岐しても良いC1～C8のアルキル基で置換されたフェニル基である、請求項12に記載のハロゲン化化合物。

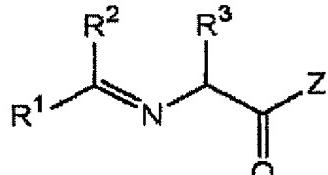
【請求項16】 R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が、3位と5位とがt-ブチル基に置換されたフェニル基であり、そしてArにおける置換位置が3位および5位である、請求項15に記載のハロゲン化化合物。

【請求項17】 Yが臭素原子である、請求項10から16のいずれかに記載のハロゲン化化合物。

【請求項18】 ピナフチルの部分の立体配置がS配置である、請求項10から17のいずれかに記載のハロゲン化化合物。

【請求項19】 式III

【化3】

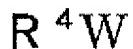


III

(ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子であるか、もしくは1つまたは複数の、C1～C4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C4の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C4の直鎖または分岐鎖のアルキニル基あるいはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の両方が水素原子である場合を除き；R<sup>3</sup>は、水素原子であるか、C1～C6の分岐または環を形成していても良いアルキル基であるか、C1～C6の分岐または環を形成していても良いアルコキシ基であるか、C2～C6の分岐または環を形成していても良いアルケニル基であるか、1つまたは複数の、C1～C6の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C6の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C6の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、あるいはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であるか、1つまたは複数の、C1～C4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C1～C4の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、あるいはハロゲン原子で置換されていても良いアルキニル基、あるいはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；そしてZは、C末端が分岐または環を形成しても良いC1～C6のアルキル基とエステルを形成してなるα-アミノ酸、またはα-アミ

ノ酸残基数が3以下のオリゴペプチド残基である）で示されるオリゴペプチド誘導体を、有機溶媒および水からなる2相系中、塩基および請求項1に記載の式Iで示されるN-スピロ4級アンモニウム塩の存在下、式IVで表される化合物：

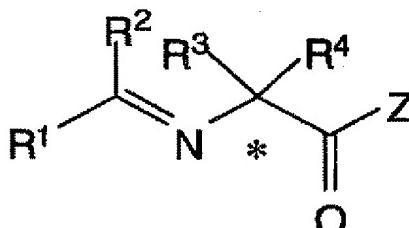
【化4】



IV

(ここで、R<sup>4</sup>は、C1～C10の分岐または環を形成していても良いアルキル基；C3～C10の分岐または環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC1～C3のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C1～C3のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC1～C3のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C3～C9の分岐しても良いプロパルギルまたは置換プロパルギル基であり、そしてWは脱離能を有する官能基である）と立体選択的に反応させる工程、を包含する、式V：

【化5】



V

(ここで、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>およびZは上記と同様の基であり、そして\*は不齊炭素原子を示す）で示される化合物の製造方法。

【請求項20】 請求項10に記載の化合物と、式V  
I：

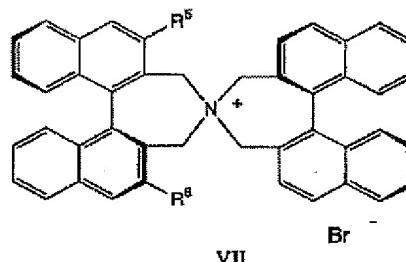
【化6】

## 【0002】

【従来技術】軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩に関する化合物については、本願発明の発明者により合成された多くの化合物が明らかにされている。例えば、式VII

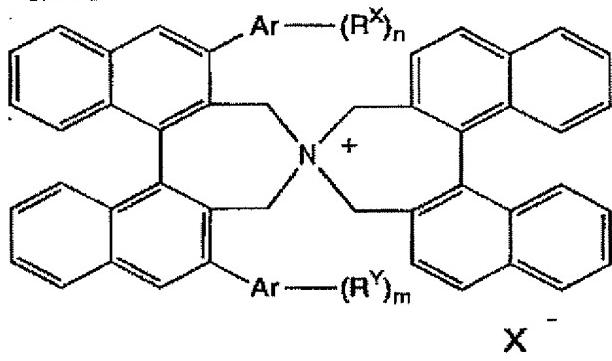
## 【0003】

## 【化8】



で表されるアミン化合物を、有機溶媒中、酸補足剤の存在下に反応させる工程を包含する、以下の式I：

## 【化7】



(ここで、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数であり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、nまたはmのいずれかが2以上である場合、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子であるか、あるいは、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、そしてnおよびmの両方が1である場合、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；Arはアリール基であり；そしてXはハロゲン原子である)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

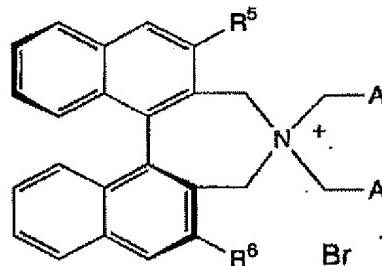
## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、キラル相間移動触媒およびそれを用いた不斉ペプチドの製造方法に関し、より詳細には、相間移動触媒、特に軸不斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩の新規化合物と該化合物を製造するための中間体、ならびに当該相間移動触媒を用いた不斉オリゴペプチドの製造方法に関する。

【0004】(ここで、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はともに水素原子、フェニル、β-ナフチル、または3、4、5-トリフルオロフェニルである)で表される化合物、および式VIII：

## 【0005】

## 【化9】



【0006】(ここで、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はともに水素原子であり、Aはとともにフェニル基またはα-ナフチル基である)で表される化合物が、J. Am. Chem. Soc., 121巻、27号、6519ページ、1999年および同122巻、21号、5228ページ、2000年に開示されている。そして、これらの化合物が、天然または非天然であることを問わず、α-アミノ酸を立体選択的に合成する相間移動触媒として有効に機能することも開示されている。

【0007】ペプチド合成については、アミノ基を保護されたアミノ酸と、カルボキシリ基を保護されたアミノ酸とを縮合剤、例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド等を単独で、またはN-ヒドロキシスルホンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を併用して、反応させている。

## 【0008】

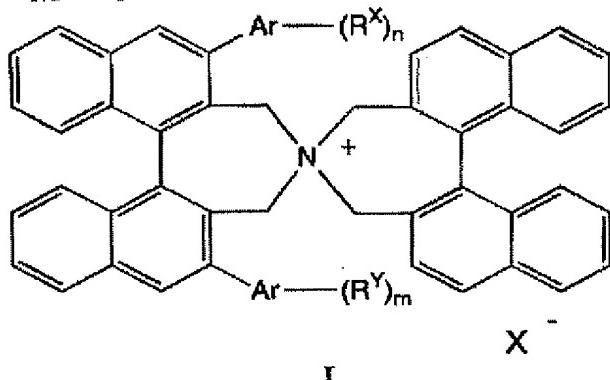
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、軸不

斉を有する光学活性な4級アンモニウム塩の新規化合物、特にスピロ型の化合物であって、相間移動触媒として、アミノ酸の $\alpha$ 位の炭素素原子にアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル等の基を導入して天然または非天然であることを問わず、光学活性なアミノ酸の合成に有効であり、特に、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド等のオリゴペプチドのN-末端アミノ酸単位における $\alpha$ 位の炭素原子にアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル等の基を立体選択的に導入する際の触媒として優れた効果を有する化合物を提供することにある。さらに、当該触媒を使用したオリゴペプチドのN-末端アミノ酸単位における $\alpha$ 位の炭素原子にアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル等の基を立体選択的に導入したオリゴペプチドの製造方法を提供することにある。

【0009】本発明は、式Iで表される、N-スピロ4級アンモニウム塩化合物：

【0010】

【化10】



【0011】(ここで、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数であり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、nまたはmのいずれかが2以上である場合、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子であるか、あるいは、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、そしてnおよびmの両方が1である場合、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；Arはアリール基であり；そしてXはハロゲン原子である)である。

【0012】1つの実施態様では、Ar—(R<sup>X</sup>)<sub>n</sub>お

よびAr—(R<sup>Y</sup>)<sub>m</sub>は同一の基である。

【0013】1つの実施態様では、Arはフェニル基である。

【0014】1つの実施態様では、nおよびmはともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は分岐していても良いC1～C8のアルキル基である。

【0015】1つの実施態様では、上記分岐していても良いC1～C8のアルキル基はt-ブチル基であり、そしてArにおける置換位置は3位および5位である。

【0016】1つの実施態様では、nおよびmはともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、2つの分岐していても良いC1～C8のアルキル基で置換されたフェニル基である。

【0017】1つの実施態様では、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、3位と5位とがt-ブチル基に置換されたフェニル基であり、そしてArにおける置換位置が3位および5位である。

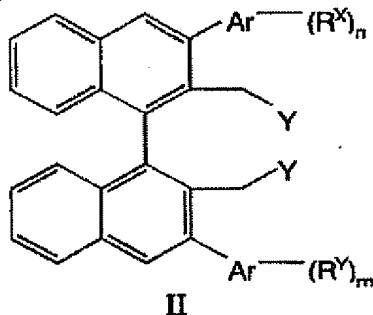
【0018】1つの実施態様では、Xは臭素原子である。

【0019】1つの実施態様では、ビナフチル部分の立体配置はともにS, S配置である。

【0020】本発明はまた、式IIで表される、ハロゲン化化合物：

【0021】

【化11】



【0022】(ここで、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数であり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、nまたはmのいずれかが2以上である場合、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子であるか、あるいは、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、そしてnおよびmの両方が1である場合、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、

C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；Arはアリール基であり；そしてXはハロゲン原子である)である。

【0023】1つの実施態様では、Ar-(R<sup>X</sup>)<sub>n</sub>およびAr-(R<sup>Y</sup>)<sub>m</sub>は同一の基である。

【0024】1つの実施態様では、Arはフェニル基である。

【0025】1つの実施態様では、nおよびmはともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は分岐していても良いC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基である。

【0026】1つの実施態様では、上記分岐していても良いC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基はt-ブチル基であり、そしてArにおける置換位置は3位および5位である。

【0027】1つの実施態様では、nおよびmはともに2であり、かつR<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、2つの分岐していても良いC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基で置換されたフェニル基である。

【0028】1つの実施態様では、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、3位と5位とがt-ブチル基に置換されたフェニル基であり、そしてArにおける置換位置は3位および5位である。

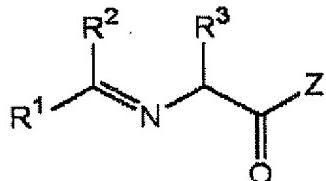
【0029】1つの実施態様では、Yは臭素原子である。

【0030】1つの実施態様では、ビナフチルの部分の立体配置はS配置である。

【0031】本発明はまた、式III

【0032】

【化12】



III

【0033】(ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子であるか、もしくは1つまたは複数の、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキニル基あるいはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の両方が水素原子である場合を除き；R<sup>3</sup>は、水素原子であるか、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の分岐または環を形成していても良いアルキル基であるか、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の分岐または環を形成していても良いアルコキシ基であるか、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>の分岐または環を形成していても良いアルケニル基であるか、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>の分岐または環を形成してい

ても良いアルキニル基であるか、1つまたは複数の、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、あるいはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であるか、1つまたは複数の、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、あるいはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり；そしてZは、C末端が分岐または環を形成しても良いC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基とエステルを形成してなるα-アミノ酸、またはα-アミノ酸残基が3以下のオリゴペプチド残基である)で示されるオリゴペプチド誘導体を、有機溶媒および水からなる2相系中、塩基および上記式Iで示されるN-スピロ4級アンモニウム塩の存在下、式IVで表される化合物：

【0034】

【化13】

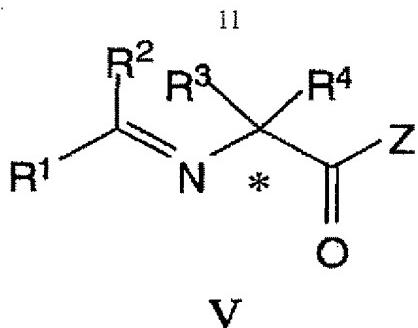


#### IV

【0035】(ここで、R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>の分岐または環を形成していても良いアルキル基；C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>の分岐または環を形成していても良いアリール基または置換アリール基；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C<sub>3</sub>～C<sub>9</sub>の分岐していても良いプロパルギルまたは置換プロパルギル基であり、そしてWは脱離能を有する官能基である)と立体選択的に反応させる工程、を包含する、式V：

【0036】

【化14】

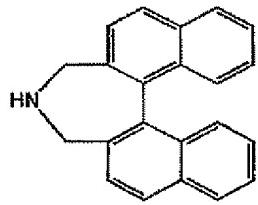


【0037】(ここで、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>およびZ、は上記と同様の基であり、そして\*は不斉炭素原子を示す)で示される化合物の製造方法である。

【0038】1つの実施態様では、上記式I I の化合物と、式V I :

【0039】

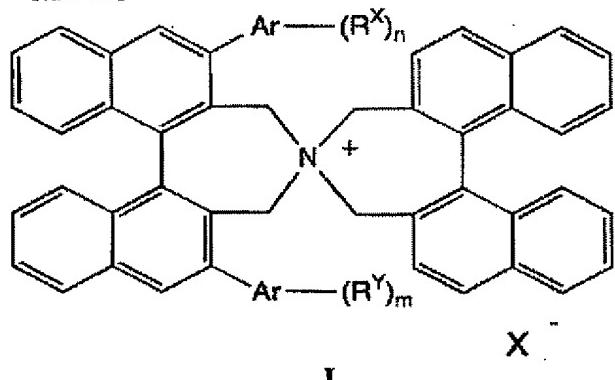
【化15】



【0040】で表されるアミン化合物を、有機溶媒中、酸補足剤の存在下に反応させる工程を包含する、以下の式I :

【0041】

【化16】



【0042】(ここで、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数であり；R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、nまたはmのいずれかが2以上である場合、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子であるか、あるいは、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、

10 ル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、そしてnおよびmの両方が1である場合、1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐鎖のアルキニル基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；Arはアリール基であり；そしてXはハロゲン原子である)

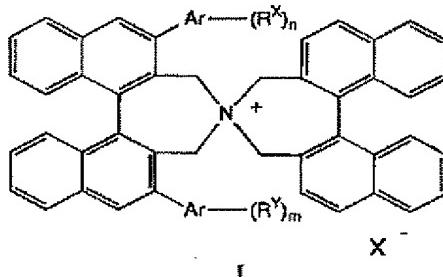
で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩の製造方法である。

【0043】

【発明の実施の形態】本発明は、式I

【0044】

【化17】



【0045】(式中、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数、好ましくは1以上5以下の整数であり、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良くnまたはmのいずれかが2以上でC1～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基；低級アルコキシ基；C2～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；C1～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、C2～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；nおよびmの両方が1で1つまたは複数のC1～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、1つまたは複数のC2～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、Arはアリール基、Xはハロゲン原子

(例えは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子)、チオシアノ酸または重硫酸である)で表されるN-スピロ4級アンモニウム塩であり、当該化合物の提供により本発明が達成される。

【0046】上記化合物は、軸不斉を有する光学活性な構造体であることができ、S、S一体、R、R一体が存在し、両者は本発明に含まれる。

【0047】さらに、本発明は、式Iにおいて、

(1) Ar-(R<sup>X</sup>)<sub>n</sub>およびAr-(R<sup>Y</sup>)<sub>m</sub>が同一50 基であるN-スピロ4級アンモニウム塩化合物；

- (2) Arがフェニル基である (1) 記載の化合物；  
 (3) R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が分岐していても良いC1～C8のアルキル基であって、n, mが共に2であることを特徴とする (2) 記載の化合物；  
 (4) R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が分岐していても良いC1～C8のアルキル基を二個置換したフェニル基であって、nおよびmが共に2であり、Ar基における置換位置が3位および5位であることを特徴とする (2) 記載の化合物；

(5) Xが臭素原子である (1)～(4) のいずれかに記載の化合物；

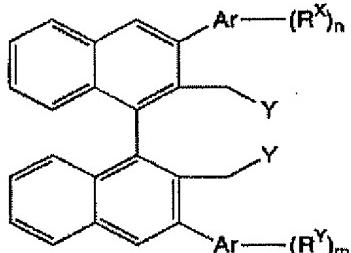
(6) ピナフチル部分の立体配置が共にS, S位置である (1)～(5) のいずれかに記載の化合物；

(7) 分岐していても良いC1～C8のアルキル基がt-ブチル基である (1)～(6) のいずれかに記載の化合物；に係るものである。

【0048】また、本発明は、上記式Iで示される化合物の製造に必要な重要な中間体に関するものである。即ち、式II

【0049】

【化18】



II

【0050】(式中、nおよびmはそれぞれ独立して1以上の整数、好ましくは1以上5以下の整数であり、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良くnまたはmのいずれかが2以上でC1～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基；低級アルコキシ基；C2～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；C1～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、C2～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり；nおよびmの両方が1で1つまたは複数のC1～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、1つまたは複数のC2～C8の直鎖又は分岐しても良い低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり、Arはアリール基、Yはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子）である)で表されるハロゲン化化合物に関する。

【0051】ここにおいて、

(a) Ar-(R<sup>X</sup>)<sub>n</sub>およびAr-(R<sup>Y</sup>)<sub>m</sub>が同一の基であるハロゲン化化合物；

(b) Arがフェニル基である (a) 記載の化合物；

(c) R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が分岐していても良いC1～C8のアルキル基であって、nおよびmが共に2であることを特徴とする (b) 記載の化合物；

(d) R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>が分岐していても良いC1～C8のアルキル基を二個置換したフェニル基であって、nおよびmが共に2であり、Ar基における置換位置が3位および5位であることを特徴とする (b) 記載の化合物；

(e) Xが臭素原子である (a)～(d) のいずれかに記載の化合物；

(f) ピナフチル部分の立体配置が共にS配置である

(a)～(e) のいずれかに記載の化合物；

(g) 分岐していても良いC1～C8のアルキル基が、ジーt-ブチル基である (a)～(f) に記載の化合物；

20 に関するものである。ここにおいて、分岐していても良いC1～C8のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル等が挙げられる。C1～C8の低級アルコキシ基としては、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、アミルオキシ、イソアミルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、

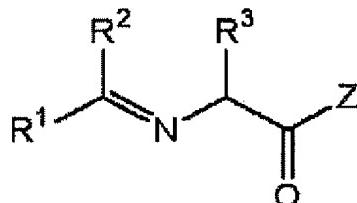
30 オクチルオキシ等が挙げられる。C2～C8の低級アルケニル基としては、エテニル、1-ブロペニル、2-ブロペニル、イソブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブロペニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-1-ペニテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、2-エチル-1-ブテニル、3,3-ジメチル-1-ブテニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル等が挙げられる。C2～C8の低級アルキニル基としては、エチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1-オクチニル等が挙げられる。そしてアリール基としては、フェニル、ビフ

エニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。これらは同一であっても異なっていてもよく、その置換位置は、A<sub>r</sub>がフェニル基であるとき、その3位と5位であることができ、このことはR<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が分岐しても良いC1～C8のアルキル基を二個置換したフェニル基である場合においても同様であり、当該フェニル基は、A<sub>r</sub>がフェニル基であるそのフェニル基の3位と5位に置換しているものであることができる。

【0052】さらに、本発明は、式Iで示されるN-スピロ4級アンモニウム塩化合物を使用した、立体選択的配置構造を可能とする天然または非天然のアミノ酸オリゴマーの製造方法に関する。すなわち、式III

【0053】

【化19】



III

【0054】(式中R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じでも異なっていても良く水素原子；1つまたは複数のC1～C4の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、C2～C4の低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基を示すが、同時に水素原子であることは除き、R<sup>3</sup>は水素原子；C1～C6の分岐又は環を形成してても良い低級アルキル基；低級アルコキシ基；C2～C4の低級アルケニル基；低級アルキニル基；1つまたは複数のC1～C4の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；1つまたは複数のC1～C4の直鎖又は分岐しても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基を示し、ZはC末端が分岐、又は環を形成しても良いC1～C6のアルキル基とエステルを形成したα-アミノ酸又はα-アミノ酸残基数が3以下のオリゴペプチド残基を示す)で示されるオリゴペプチド誘導体を、有機溶媒と水又は有機溶媒と固体とからなる2相系中、塩基、式Iで示されるN-スピロ4級アンモニウム塩の存在下、式V I

【0055】

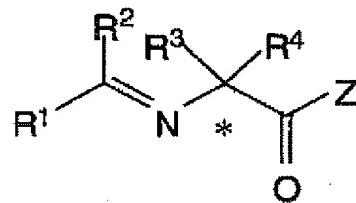
【化20】

IV

【0056】(式中R<sup>4</sup>は、C1～C10の分岐または環を形成しても良いアルキル基；C3～C10の分岐又は環を形成しても良いアリル基または置換アリル基；C1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアリール基、あるいはC1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアリール基で置換されても良いアラルキル基；C1～C3のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC1～C3のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いアリール基、あるいはC1～C4のアルキル基、C1～C3のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されても良いヘテロアリール基で置換されても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C3～C9の分岐しても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり、Wは脱離能を有する官能基である)で示される化合物とを立体選択的に反応させることを特徴とする、式V

【0057】

【化21】



V

【0058】(式中R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>とZとは上記と同様の基であり、そして\*は不齊炭素原子示す)で示される化合物の製造方法である。ここで、C1～C4の分岐または環を形成しても良いアルキル基としてはメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、シクロブロピル、シクロブチル、2-メチルシクロブロピル、シクロブロピルメチル等が挙げられる。C2～C4のアルケニル基としてはビニル、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテン、2-ブテン、3-ブテン、1-メチル-1-ブロペニル、1-メチル-2-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル等が挙げられる。アルキニル基としては、エチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-ブロピニルが挙げ

られる。C1～C6の分岐または環を形成していても良いアルキル基としては上述のほかに1-メチルブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル等が挙げられる。アリールおよびヘテロアリールとしてはフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラニル、ピリジル、キノニル、インドリル、フリル、チエニル、ピロリジル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル等が挙げられる。

【0059】また、脱離能を有する官能基としては、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0060】反応に使用される適宜の媒体としては、ベンゼン、トルエン、キレン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン等が、塩基としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

【0061】なお、本発明により提供される式Iで示される化合物において、Xが、例えばチオシアノ酸、重硫酸等であるN-スピロ4級アンモニウム塩は、XがBrである化合物をチオシアノ酸アルカリ（例えばカリウム、ナトリウム）との反応により、N-スピロ4級チオシアノ酸アンモニウム塩を得、さらに重硫酸アルカリ（例えばカリウム、ナトリウム）と反応させて、N-スピロ4級重硫酸アンモニウム塩を得ることができる。また、ここに得られるN-スピロ4級重硫酸アンモニウム塩は、弗化カリウムとの反応によりN-スピロ4級フルオロアンモニウム塩へと変換することができ、得られるN-スピロ4級フルオロアンモニウム塩は、シリルエノールエーテルのアルドール反応に使用される。チオシアノ酸N-スピロ4級アンモニウム塩への変換は、当該化合物を例えば、ジクロロメタンを溶媒としてチオシアノ酸アルカリ（例えばカリウム、ナトリウム）の飽和溶液を加えて振とうすることによって簡単に行うことができる。得られたチオシアノ酸N-スピロ4級アンモニウム塩は、水中に懸濁し、濃硫酸を加え、加熱した後、水中において硫酸水素カリウム又は硫酸水素ナトリウムを飽和させることにより重硫酸塩に誘導される。更に、このものは、例えばテトラヒドロフランを溶媒として弗化カリウム等と室温で混合し反応させることによりフルオロN-スピロ4級アンモニウム塩へと誘導することができ、引き続き、次の反応に、そのまで使用される。

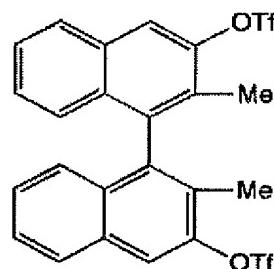
【0062】かくて提供される式Vで示される化合物は、天然に存在するアミノ酸の縮合物としてのオリゴマーである場合、又非天然のアミノ酸を含む縮合物としてのオリゴマーである場合とを包含することができるところ、本願発明に依れば、非天然のアミノ酸を含む縮合物であるオリゴマーを提供する上において、優れた効果を発揮する。即ち、本願発明は、式IVで示される化合物

を式IIIで示される化合物に反応させる場合、R<sup>4</sup>として多岐に亘るものの中から選択され使用される式IVの化合物の選択に応じて、非天然のアミノ酸を縮合した型のオリゴマーとすることができます、加えて、反応部位であるところの炭素原子（R<sup>4</sup>が導入される）に結合する置換基の結合様式を、使用する相間移動触媒のビナフチル部分の立体配置に応じて、S体またはR体のいずれかを選択的に選ぶことができるからである。

【0063】ここに得られるオリゴマーは医薬品として、又はその中間体としての利用が期待される。例えば、ジペプチド誘導体にはアスパルテーム（甘味料）、エナラブリル（抗高血圧作用）、リジノブリル（抗高血圧作用）、アリテーム（甘味料）、L-Glu-L-Trp（新生血管形成阻害作用）、バシリシン（抗生素質）等有用な化合物が知られている。

【0064】上記式I記載の化合物は以下に記述するところに従い製造することができる。即ち、式IX

【0065】  
【化22】



IX

30 【0066】で表される公知化合物（該ビナフチル体はS体又はR体であることができる。以下同じ）に、式X

【0067】  
【化23】



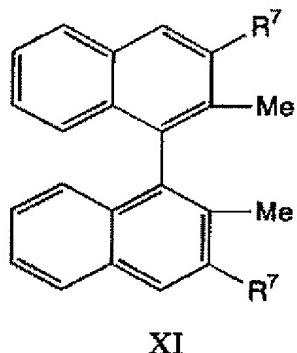
X

40 【0068】（式中R<sup>7</sup>は、2以上の、C1～C8の直鎖または分岐しても良いアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐しても良いアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐しても良いアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐しても良いアルキニル基またはハロゲン原子で置換されたアリール基；1つまたは複数の、C1～C8の直鎖または分岐しても良いアルキル基、C1～C8の直鎖または分岐しても良いアルコキシ基、C2～C8の直鎖または分岐しても良いアルケニル基、C2～C8の直鎖または分岐しても良いアルキニル基またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された

アリール基である)をSuzukiカップリングの条件下反応させて、式XI

【0069】

【化24】



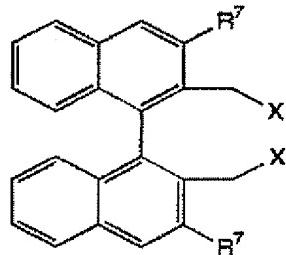
【0070】(式中R<sup>7</sup>は前記と同じ。)で示される化合物を得る。ここにおいて、R<sup>7</sup>で示される基として、例えば3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル、3, 5-ビス-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)フェニル等の基が挙げられる。

【0071】得られた式XIで示される化合物を適宜溶媒中、ラジカル反応開始剤の存在下ハロゲン化剤(ハロゲンラジカル発生剤)を作用させ2-および2'-メチル基を共にハロゲン化する。ここにおいて使用されるハロゲン化剤としては、例えばN-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等が挙げられ、ラジカル反応開始剤としては、例えば、アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等が、適宜の溶媒としてはベンゼン、ヘキサン、アセトニトリル、シクロヘキサン等が挙げられる。反応は室温から使用溶媒の沸点までの適宜な温度、好適には60~100℃で、30分から5時間攪拌することにより行うことができる。

【0072】かくて得られる式XI

【0073】

【化25】



【0074】(式中R<sup>7</sup>は前記と同じ、Xはハロゲン原子を示す)で示される化合物を、3, 5-ジヒドロ-4H-[2, 1-c: 1', 2'-e]アゼピン(このものは、S体であること、R体であることができる)と反応させることにより、本願発明の対象化合物であるところの式Iで示される化合物を得ることができる。ここにおいて、反応は、適宜溶媒中、酸補足剤の存在下に行うことができる。使用される適宜溶媒としてはアルコール系、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等、酸補足剤としては無機塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、溶媒中で加熱還流することにより、両者の反応が進行する。反応混合物からの目的物の単離はジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクレン、四塩化炭素等による抽出、シリカゲルクロマトグラフィにより行うことができる。

【0075】

【発明の効果】かくて得られる式Iで示される化合物は、反応原料として選択される式II及び3, 5-ジヒドロ-4H-[2, 1-c: 1', 2'-e]アゼピンにおける立体配置に応じてS, S一体又はR, R体であることができる。当該化合物は、前記した通り、式IIで示されるシップベースアミノ酸オリゴマーへのアルキル化を極めて高い立体選択性において行うことができる相間移動触媒として使用される。ここにおいて、該オリゴマー中の他の部分のアミノ酸残基中に存在する不斉中心に何らの影響を及ぼすことなく、目的位置のアルキル化をジステレオ選択的に行うことができる特徴を備えている。

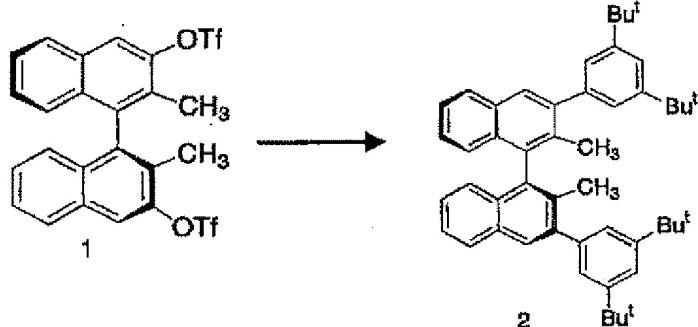
【0076】

【実施例】以下に、本願発明を具体的に説明するために、実施例を記述するが、本願発明を限定するものではない。

【0077】<実施例1>

【0078】

【化26】



【0079】DME 2. 2mLと水0. 45mL中で、化合物1(S体) 258mg(0. 446mmol), 3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル硼酸229mg(0. 98mmol), 水酸化バリウム8g和物422mg(1. 34mmol), 酢酸パラジウム5mg(0. 02mmol), トリフェニルホスフィン14mg(0. 053mmol)の混合物からアルゴンを流してガスを追い出した。

【0080】混合物を加熱し、7時間還流した。室温まで冷却し、塩化アンモニウム飽和液を加えた。全混合物をエチルエーテルで抽出(3回)した。抽出液を合せて、食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濃縮した。固体残渣をシリカゲルカラムクロマト(溶離液ヘキサン:ジクロロメタン=7:1→5:1)に掛け、白色の固体化合物2(S体)を得た(得量258mg(0.

391mmol) 収率88%)。

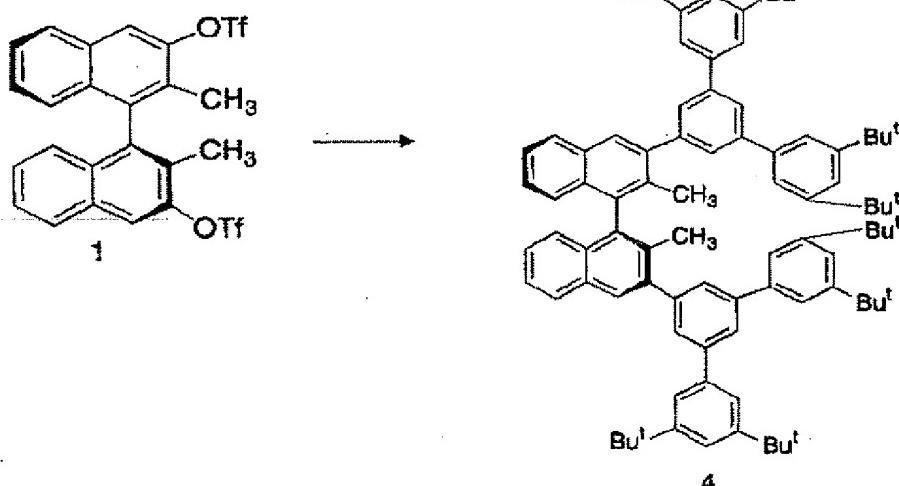
【0081】ここに得た化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7. 91(2H, d, J=8. 0Hz, Ar), 7. 89(2H, s, Ar), 7. 47-7. 37(4H, m, Ar), 7. 31(4H, d, J=1. 8Hz, Ar), 7. 24(2H, dd, J=6. 4, 0. 8Hz, Ar), 7. 15(2H, d, J=8. 0Hz, Ar), 1. 98(6H, s, Me), 1. 38(36H, s, t-Bu)。

【0082】<実施例2>

【0083】

【化27】



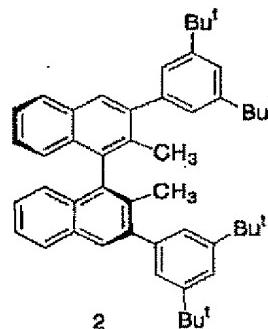
【0084】実施例1における3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル硼酸に代えて、化合物1と3, 5-ビス-ジ[ (3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル) ]フェニル硼酸を使用したほかは、実施例1と同様にして反応させ、ヘキサン:ジクロロメタン=10:1を溶離液としてシリカゲルクロマトに掛け、白色の固体化合物4(S体)を収率93%で得た。ここに得た化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

【0085】<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>, 400M

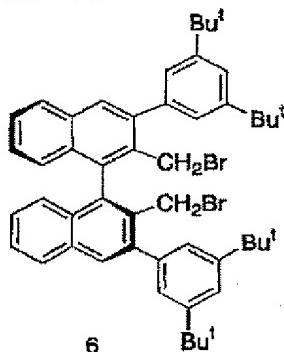
Hz) δ 8. 02(2H, s, Ar), 7. 94(2H, d, J=8. 0Hz, Ar), 7. 78(2H, s, Ar), 7. 65(4H, d, J=1. 2Hz, Ar), 7. 55-7. 47(12H, m, Ar), 7. 44(2H, t, J=7. 4Hz, Ar), 7. 27(2H, d, J=7. 6Hz, Ar), 7. 20(2H, d, J=8. 4Hz, Ar), 2. 11(6H, s, Me), 1. 38(72H, s, t-Bu)。

【0086】<実施例3>

【0087】

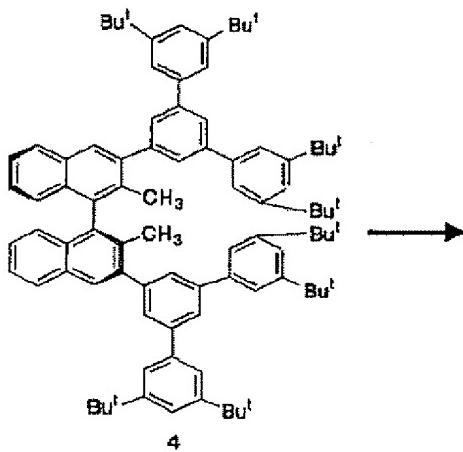


【化28】



【0088】実施例1において得た化合物2(S体) 24mg (0.34mmol), N-ブロモコハク酸イミド133mg (0.75mmol), アゾビスイソブチロニトリル6mg (0.03mmol)をベンゼン1.7mL中で1時間還流した。反応混合物を室温にまで冷却し、濃縮した。粗組成物をシリカゲルカラムクロマトに掛け、ヘキサン:ジクロロメタン=7:1→5:1を溶離液として、白色固体化合物6(S体)を得た (得量214mg (0.262mmol) 収率77%)。

【0089】ここに得た化合物のNMRスペクトルは以



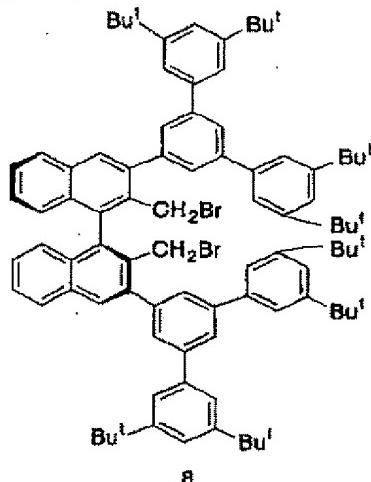
下のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.95 (2H, s, Ar), 7.93 (2H, d, J=8.4Hz, Ar), 7.56-7.45 (4H, m, Ar), 7.48 (4H, s, Ar), 7.34-7.24 (2H, m, Ar), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz, Ar), 4.26 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 1.39 (36H, s, t-Bu)。

【0090】<実施例4>

【0091】

【化29】



【0092】実施例2において得た化合物4(S体)を用い、実施例3と同様の反応を行い、ヘキサン:ジクロロメタン=6:1→3:1を溶離液としてシリカゲルカラムクロマトに掛け8(S体)を得た (収率97%)。

【0093】ここに得た化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

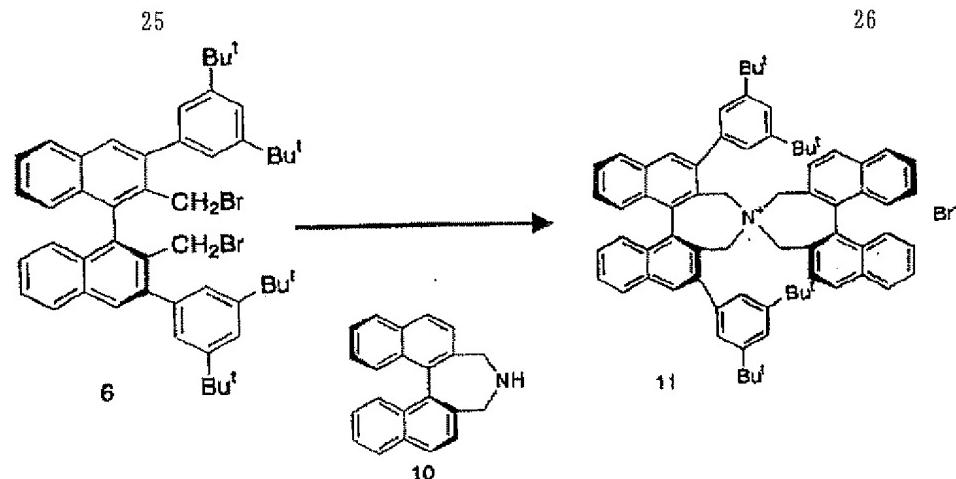
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 8.10 (2H, s, Ar), 7.97 (2H, d, J=8.0Hz, Ar), 7.88 (2H, s, Ar), 7.85 (4

H, s, Ar), 7.58 (8H, d, J=2.0Hz, Ar), 7.54 (2H, t, J=7.2Hz, Ar), 7.48 (4H, s, Ar), 7.32 (2H, t, J=7.2Hz, Ar), 7.24 (2H, d, J=6.8Hz, Ar), 4.43 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 1.39 (72H, s, t-Bu)。

【0094】<実施例5>

【0095】

【化30】



【0096】実施例3で得た化合物6(S体)214mg(0.26mmol)と化合物10(S体)74mg(0.25mmol)をアセトニトリル2.6mL中、室温で30分攪拌した。次いで炭酸カリウム104mg(0.75mmol)を加えた。混合物を更に1.5時間攪拌し、3時間還流させた。室温に冷却した後、揮発分を除いた。残渣をシリカゲルクロマトに掛け、ジクロロメタン：メタノール=30:1→15:1を溶離液とし、白色固体化合物11(S,S体)を得た(得量217mg(0.21mmol)収率81%)。

【0097】ここに得た化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 8.34 (2H, s, Ar), 8.13 (4H, d, J=8.1Hz, Ar), 7.85 (2H, s, Ar), 7.79 (2H, d, J=8.0Hz, Ar), 7.65 (2H, t, J=7.0Hz, Ar), 7.49 (2H, t, J=6.9Hz, Ar), 7.42-6.92 (12H,

m, Ar), 6.14 (2H, d, J=8.4Hz, Ar), 5.03 (2H, d, J=13.6Hz, CH<sub>2</sub>), 4.37 (2H, d, J=13.2Hz, CH<sub>2</sub>), 4.14 (2H, d, J=13.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.55 (2H, d, J=12.8Hz, CH<sub>2</sub>), 1.68 (18H, s, t-Bu), 1.13 (18H, s, t-Bu)。

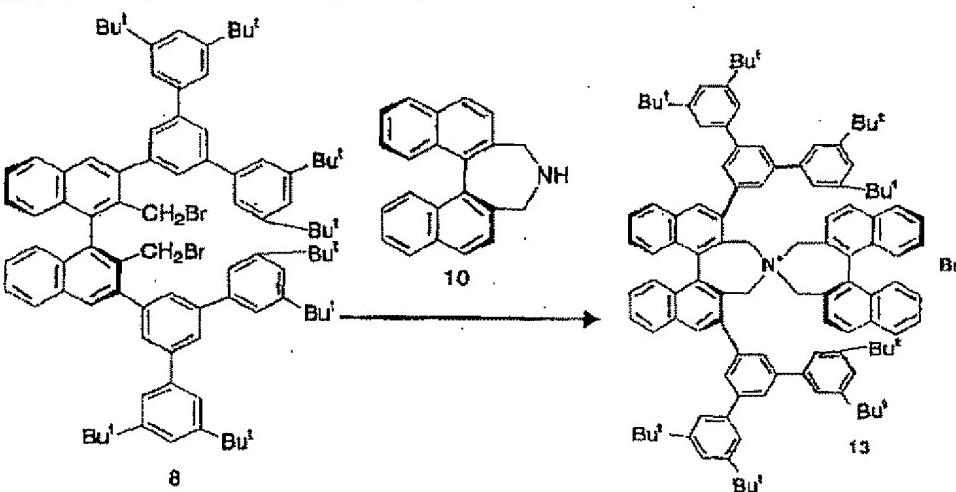
IR (KBr) 3055, 2961, 2868, 1622, 1593, 1454, 1394, 1364, 1296, 1248, 1200, 1032, 885, 856, 812, 752, 721cm<sup>-1</sup>。

HRMS (FAB) C<sub>72</sub>H<sub>72</sub>Nとして[(M-Br)<sup>+</sup>]：理論値950.5665, 実測値950.5667。

【0098】<実施例6>

【0099】

【化31】



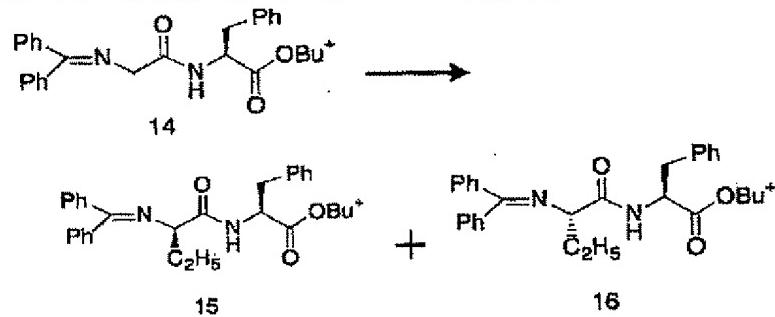
【0100】実施例4で得た化合物8(S体)を用いて、実施例5と同様に処理して、白色固体化合物13(S,S体)を収率64%で得た。

【0101】ここに得た化合物のNMRスペクトルは以

下のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 8.50 (2H, s, Ar), 8.47 (2H, s, Ar), 8.15 (2H, d, J=8.4Hz, Ar), 8.11 (2

H, s, Ar), 7.84 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar), 7.78 (4H, s, Ar), 7.72-7.65 (4H, m, Ar), 7.52 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar), 7.48-7.35 (6H, m, Ar), 7.30-7.12 (10H, m, Ar), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz, Ar), 6.68 (2H, d, J=8.4 Hz, Ar), 5.12 (2H, d, J=14.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.32 (2H, d, J=13.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.25 (2H, d, J=14.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.67 (2H, d, J=13.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.48 (36H, s, t-Bu), 1.25 (36H, s, t-Bu)



【0104】水75μLに水酸化セシウム375mg (2.5mmol) の溶液にトルエン5mL、実施例6で得た触媒1.6mg (0.010mmol) 、221mg (0.5mmol) の化合物14そしてC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I 4.4μL (0.55mmol) をアルゴン雰囲気中0℃で加えた。混合物を6時間同温度で攪拌した。反応混合物を水でうすめ、エチルエーテルで抽出(3回)した。抽出液を合せ、食塩水で洗い、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濃縮した。油状残渣をシリカゲルカラムクロマト(溶離液 ヘキサン:酢酸エチル 4:1→2:1)に掛け、アルキル化生成物(15, 16混合物)を無色粘稠オイルとして得た(得量202mg (0.43mmol) 収率86%)。

【0105】ジアステレオマー比:HPLC (DAICEL Chiral pak-AD, 溶離液 ヘキサン:イソプロパノール=20:1, 流量1.0mL/min) 1.6 (8.3分):1.5 (12.6分):その他 (13.6分, 24.6分)=1.2:9.8.7:1.98% de (1.5 vs. 1.6)。

【0106】1.5, 1.6のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

【0107】1.5:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.61-7.58 (2H, m, Ar), 7.47-7.34 (6H, m, Ar), 7.23 (1H, d, J=8.8Hz,

u)。

IR (KBr), 2961, 2868, 1620, 1587, 1477, 1393, 1362, 1308, 1248, 1202, 868, 812, 756, 748, 716 cm<sup>-1</sup>。

HRMS (FAB) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Oとして [ (M-Br)<sup>+</sup>] : 理論値 1478.9421, 実測値 1478.9449。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-8.5 (C 0.5, CDCl<sub>3</sub>)。

10 【0102】<実施例7>

【0103】

【化32】

z, NH), 7.12-7.01 (5H, m, Ar), 6.97-6.93 (2H, m, Ar), 4.85-4.80 (1H, m, CHCOOBu<sup>+</sup>), 3.85 (1H, dd, J=6.8, 4.8Hz), 3.11 (1H, dd, J=13.6, 6.8Hz, CH<sub>2</sub> Ph), 3.03 (1H, dd, J=13.6, 6.8Hz, CH<sub>2</sub> Ph), 1.86-1.72 (2H, CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 1.44 (9H, s, t-Bu), 0.84 (3H, t, J=7.4Hz, CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>)。

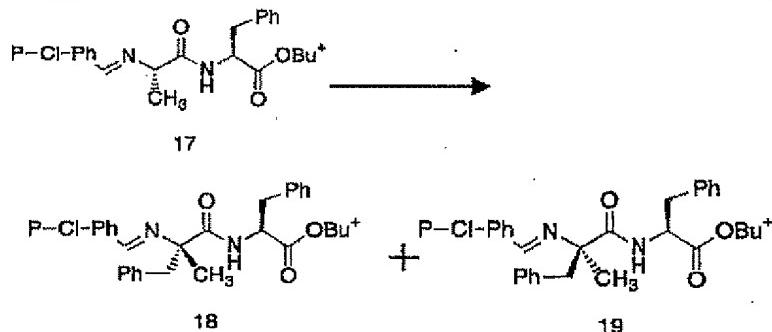
【0108】1.6:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.59-7.56 (2H, m, Ar), 7.43-7.39 (4H, m, Ar), 7.36-7.23 (8H, m, NHおよびAr), 7.11-7.07 (2H, m, Ar), 4.80 (1H, m, CHCOOBu<sup>+</sup>), 3.88 (1H, dd, J=6.4, 5.2Hz, CHCO NH), 3.16 (1H, dd, J=13.6, 6.4Hz, CH<sub>2</sub> Ph), 3.12 (1H, dd, J=14.0, 6.0Hz, CH<sub>2</sub> Ph), 1.79-1.70 (2H, m, CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 1.34 (9H, s, t-Bu), 0.79 (3H, t, J=7.4Hz, CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>)。

【0109】<実施例8>

【0110】

【化33】



【0111】トルエン2mLに83mg(0.20mmol)の化合物17, PhCH<sub>2</sub>Br 26μL(0.22mmol), 実施例6で得た触媒6mg(0.004mmol)を加えた混合物へ水酸化セシウム1水和物0.17g(1.0mmol)を0℃で加え、混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物を水でうすめ、エチルエーテルで抽出(3回)した。抽出液を合せ、食塩水で洗い、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濃縮した。

【0112】油状残渣をシリカゲルカラムクロマト(溶離液ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)に掛け、アルキル化生成物(18, 19混合物)を無色粘稠オイルとして得た(得量88mg(0.17mmol)収率87%)。

【0113】ジアステレオマー比:HPLC(DAICEL Chiral Pak-AD(溶離液ヘキサン:エタノール=50:1, 流量0.5mL/min) 19(20.0分):18(22.8分):その他(25.7分, 31.4分)=3.8:95.9:0.3 92%de(18 vs. 19)。

【0114】18, 19のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

【0115】18:

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.91(1H, s, CH=N), 7.88(1H, d, J=9.2Hz, NH), 7.49(2H, d, J=8.4Hz, C1-Ar), 7.37(2H, d, J=8.8Hz, C1-Ar), 7.25-7.15(6H, m, Ar), 7.02(1H, d, J=4.0Hz, Ar), 7.00(1H, d, J=2.0Hz, Ar), 6.89(2H, dd, J=7.6, 1.6Hz, Ar), 4.82(1H, m, CHCOOBu<sup>+</sup>) 3.21(1H, d, J=12.8Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.12(1H, dd, J=13.6, 4.8Hz, CH<sub>2</sub>P), 2.91(1H, d, J=13.2Hz, CH<sub>2</sub>

Ph), 2.84(1H, dd, J=13.6, 6.0Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 1.47(3H, s, Me), 1.34(9H, s, t-Bu)。

【0116】19:  
p-Cl-Ph=L-Phe(Me)-L-Phe-OBu<sup>+</sup> 6b (colorless viscous oil(無色の粘稠なオイル))  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.92(1H, d, J=7.6Hz, NH), 7.62(1H, s, CH=N), 7.51(2H, d, J=8.0Hz, C1-Ar), 7.39(2H, d, J=8.4Hz, C1-Ar), 7.17-7.06(8H, m, Ar), 6.95(2H, m, Ar), 4.79(1H, m, CHCOOBu<sup>+</sup>), 3.08(4H, m, CH<sub>2</sub>Ph), 1.42(9H, s, t-Bu), 1.37(3H, s, Me)。

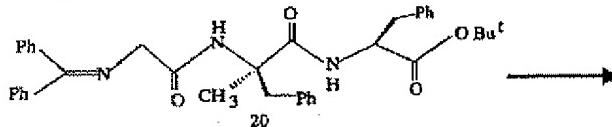
【0117】<実施例9, 10>実施例7において、EtIの代りにβ-ナフチルメチルプロミド、又はアリルプロミドを使用し、水-水酸化セシウムの溶液に代えてトルエン-50%水酸化カリウム水溶液3:1(容量比)を使用して、各々の基が導入されたジペプチドを製造した。得られたジペプチドの収率、光学純度は以下の通りであった: β-ナフチルメチルプロミドの場合: 収率92%、光学純度96de; アリルプロミドの場合: 収率89%、光学純度98de。

【0118】<実施例11>実施例8におけるベンジルプロミドの代りにアリルプロミドを使用して、ジペプチドを製造した。得られたジペプチドの収率、光学純度は以下の通りであった: 収率91%、光学純度92%de。

【0119】<実施例12>

【0120】

【化34】



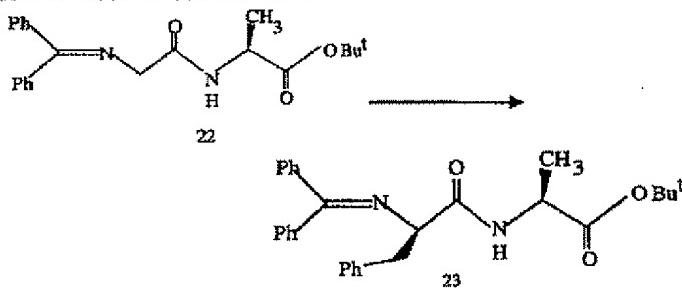
【0121】実施例8で得た化合物18から誘導された化合物20に、トルエンと50%水酸化カリウム水溶液3:1(容量比)の混合物中、実施例5で得た相間移動触媒(0.02当量)を用い、アルキル化剤としてβ-ナフチルメチルプロミド(1.1当量)を使用して、0°C、2時間反応させ、化合物21を得た。得られたトリ

ペプチドの収率、光学純度は以下の通りであった：収率9.6%、光学純度9.5% d.e.

【0122】<実施例13>

【0123】

【化35】



【0124】化合物22に対して、ベンジルプロミド1.1倍当量、実施例6で得た触媒0.02倍当量をトルエン-50%水酸化カリウム水溶液3:1の混合溶媒中、0°Cで7時間反応して、実施例7と同様の処理をして、化合物23を収率9.2%得た。選られた化合物の光学純度は9.3% d.e.であった。

【0125】<実施例14>

【0126】

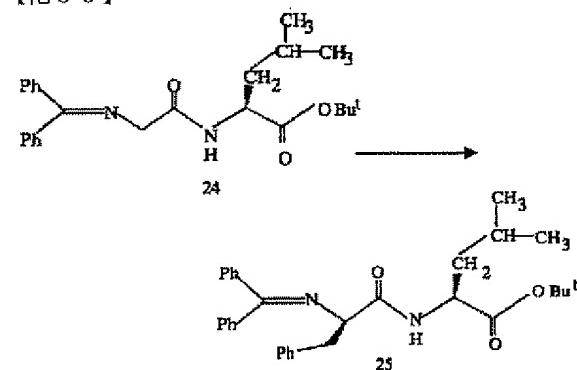
【化36】

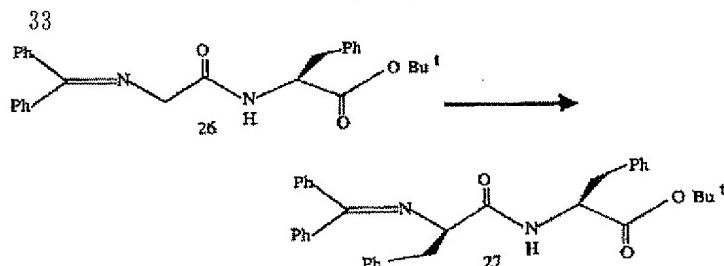
【0127】実施例13において使用した原料化合物22の代わりに、化合物24を使用したほかは実施例13と同様にして化合物25を収率9.1%で得た。選られた化合物の光学純度は9.6% d.e.であった。

30 【0128】<実施例15>

【0129】

【化37】





【0130】化合物26に対して、ベンジルプロミド1. 1倍当量、実施例5で得た触媒0. 02培当量をトルエン-50%水酸化カリウム水溶液3:1の混合溶媒中、0℃で6時間反応して、実施例7と同様の処理をして、化合物27を収率93%得た。選られた化合物の光学純度は86%d eであった。

【0131】<実施例16>実施例15において、触媒を実施例6で得た触媒に代えたほかは、実施例15と同様にして化合物27を収率97%で得た。選られた化合物の光学純度は97%d eであった。

【0132】<参考例>実施例12において使用した原料であるトリペプチド化合物は、実施例8で得た化合物10 1.8をテトラヒドロフラン中、10%クエン酸処理して、末端アミノ基遊離化合物を得、これにDCCを縮合剤として、N-ベンジルグリシンをジクロロメタン中で縮合し、酢酸エチルエーテル-メタノール中パラジウム炭素を使って接触還元して脱ベンジルを行い、塩酸塩に変えた後、ジクロロメタン中、イミノベンゾフェノンを反応させて得られた化合物（全収率83%）を使用した。

---

#### フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C 07 K 1/113  
// C 07 B 53/00

61/00  
C 07 M 7:00

#### 識別記号

F I	61/00
C 07 K 1/113	3 0 0
C 07 B 53/00	
	B
	G

テマコード (参考)  
B  
G

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB09 CC09 EE01 FF01  
GG01 HH01  
4G069 AA06 BA21A BA21B BD11A  
BE13A BE13B CB57  
4H006 AA01 AA02 AB84 AC24 AC81  
BA51 BA65 BA92 BB10 BB31  
EA23  
4H039 CA10 CD10 CD20  
4H045 AA20 BA11 BA12 BA13 BA50  
EA20 EA50 FA51